

3/5/1

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI
(c) 2006 Thomson Derwent. All rts. reserv.

013676298 **Image available**

WPI Acc No: 2001-160510/*200117*

XRAM Acc No: C01-048006

XRPX Acc No: N01-116948

Polarimetric and/or infrared spectrometric glucose assay includes removing proteins from a body fluid sample by dialysis

Patent Assignee: GLUKOMEDITECH AG (GLUK-N)

Inventor: BARNIKOL W; POETZSCHKE H; VEECK M; ZIRK K

Number of Countries: 001 Number of Patents: 002

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
DE 19911265	A1	20000928	DE 1011265	A	19990313	200117 B
DE 19911265	C2	20011213	DE 1011265	A	19990313	200201

Priority Applications (No Type Date): DE 1011265 A 19990313

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
DE 19911265	A1		17	A61B-005/145	
DE 19911265	C2			A61B-005/145	

Abstract (Basic): *DE 19911265* A1

NOVELTY - Assay for determining the glucose concentration in a body fluid sample comprises removing proteins from the sample by dialysis and introducing the sample into a measurement chamber for glucose determination by polarimetry and/or infrared spectrometry.

DETAILED DESCRIPTION - An INDEPENDENT CLAIM is also included for apparatus for performing the assay, comprising:

- (i) a measurement chamber;
- (ii) a polarimetric detection system comprising a light source, a detector and devices for deflecting the measuring beam;
- (iii) a spectrometric detection system comprising a light source and a detector; and
- (iv) devices for amplifying the measurement signals.

USE - The assay is useful for monitoring glucose levels in diabetics, especially using an implantable device with telemetric data transmission.

DESCRIPTION OF DRAWING(S) - The figure shows a sensor suitable for performing the assay, comprising a measurement chamber (MK), a polarization light source (QP) and detector (DP), and an infrared source (QS) and detector (DS), where two opposite walls of the measurement chamber comprise microdialysis membranes (MM).

pp; 17 DwgNo 1/8

Title Terms: POLARIMETER; INFRARED; SPECTROSCOPE; GLUCOSE; ASSAY; REMOVE; PROTEIN; BODY; FLUID; SAMPLE; DIALYSE

Derwent Class: A89; B04; J04; P31; P34; S02; S03; S05; W05

International Patent Class (Main): A61B-005/145

International Patent Class (Additional): A61M-001/14; G01N-021/21;

G01N-021/35; G01N-033/483

File Segment: CPI; EPI; EngPI

3/5/2

THIS PAGE BLANK (USPTO)



19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

12 Offenlegungsschrift
10 DE 199 11 265 A 1

51 Int. Cl. 7:
A 61 B 5/145
G 01 N 21/21
G 01 N 21/35
A 61 M 1/14
G 01 N 33/483

21 Aktenzeichen: 199 11 265.7
22 Anmeldetag: 13. 3. 1999
43 Offenlegungstag: 28. 9. 2000

DE 199 11 265 A 1

71 Anmelder:
GlukoMediTech AG, 58455 Witten, DE
74 Vertreter:
Hansmann & Vogeser, 65929 Frankfurt

72 Erfinder:
Zirk, Kai, Dipl.-Ing. (FH), 97772 Wildflecken, DE;
Veeck, Markus, Dipl.-Ing. (FH), 56072 Koblenz, DE;
Barnikol, Wolfgang, Prof. Dr.Dr., 55128 Mainz, DE;
Pötzschke, Harald, Dr., 65207 Wiesbaden, DE

56 Entgegenhaltungen:
DE 37 36 092 A1
BARNIKOL, W.K.R., WEILER, N.: Experimente zur
Entwicklung eines implantierbaren und dauernd
funktionsfähigen Glukose-Sensors auf der Basis
der Polarimetrie. In: Biomedizinische Technik,
1995, Bd.40, H.5, S.114-120;

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

- 54 Verfahren zur Messung der Glukosekonzentration proteinhaltiger wässriger Lösungen, insbesondere in interstitiellen Gewebsflüssigkeiten sowie implantierbare Vorrichtung zur Durchführung dieses Verfahrens
- 57 Verfahren zur Messung der Glukosekonzentration in Gewebeflüssigkeiten, bei dem der Meßkammer durch Dialyse von Eiweiß befreites Meßgut zugeführt und die Glukosekonzentration dort mit polarimetrischen und/oder IR-spektrometrischen Methoden gemessen wird sowie insbesondere zur Implantation geeignete Vorrichtung zur Durchführung dieses Verfahrens.

DE 199 11 265 A 1

Beschreibung

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Messung der Glukosekonzentration proteinhaltiger wäßriger Lösungen, insbesondere in interstitiellen Gewebsflüssigkeiten sowie eine räumlich kleine Vorrichtung zur Durchführung dieses Verfahrens als ein Kernstück eines implantierbaren Sensors. Der Meßraum der Vorrichtung ist von der zu vermessenden Lösung durch eine für Glukose durchlässige Dialysemembran getrennt, wobei die Glukose das Meßgut im Meßraum durch Diffusion erreicht. Der Sensor mißt im Dialysat mittels Polarimetrie oder Infrarot-Spektrometrie oder simultan mit beiden Meßverfahren. Die Spektrometrie mit Infrarotstrahlung erfordert eine sehr effiziente Steigerung des Signal-Rausch-Verhältnisses, was nur durch besondere Anordnungen der Signalverstärkung realisierbar ist.

Die Zuckerkrankheit des Menschen (der Diabetes mellitus) ist durch eine gestörte Regulation der Verstoffwechslung der Glukose im Körper charakterisiert, mit ständig oder sporadisch erhöhten (Hyperglykämie), aber auch plötzlich stark erniedrigter (Hypoglykämie) Konzentrationen (Spiegeln) dieser Substanz im Blut und in den Körperflüssigkeiten (Interstitiaflüssigkeit oder Lymphe), z. B. im Falle von Infektionen. Ein zu hoher Glukosespiegel verursacht eine Reihe krankhafter Veränderungen vor allem an den Blutgefäßen, mit teilweise äußerst gravierenden Folgeerkrankungen – wie Erblindung, Verlust der Nierenfunktionen, Nervenschmerzen (Neuropathia diabetica), Herzinfarkten, absterbenden Gliedmaßen (Gangrän) oder Knochendegeneration der Füße; ein zu niedriger Blutzuckerspiegel dagegen erzeugt insbesondere den irreversiblen Untergang von Nervenzellen (des Gehirns). Die Therapie des Diabetes mellitus erfordert, daß der Glukosespiegel andauernd möglichst auf Werte in einem normalen Bereich (von etwa 80 bis 120 mg/dL) eingestellt bleibt, und umfaßt, zumindest im Falle schwerer Verlaufsformen, bei zu hohen Werten die bedarfsweise Gabe des körpereigenen Hormons Insulin, dessen Wirkung es ist, die Glukosespiegel im Körper zu erniedrigen und im Falle der sogenannten Unterzuckerung die Gabe von Traubenzucker. Je genauer die ständige und richtige Einstellung des Glukosespiegels ist, desto geringgradiger bleiben die schädigenden Folgen dieser Erkrankung. Die Menge des zu injizierenden Insulins oder die Notwendigkeit Glukose zu sich zu nehmen ist dabei von der Glukosekonzentration – der aktuellen wie auch ihrem Verlauf während des Tages – abhängig. Diese Konzentrationen müssen deshalb mehrfach am Tage, unter bestimmten Umständen dann auch sehr häufig, meist vom Kranken selbst, gemessen werden. Jedoch ist eine Kontrolle während des Schlafes so nicht möglich, und am Tage sehr unangenehm: Denn die derzeit medizinisch praktisch ausschließlich eingesetzten biochemischen Methoden der Messung der Glukosekonzentrationen erfordern jeweils eine erneute Blutentnahme – nach Zufügen jeweils einer neuen Verletzung, meist an einer Fingerspitze – und liefern dennoch nur Momentanwerte. Eine Methode zur fortlaufenden Messung der aktuellen Glukosekonzentrationen, die langfristig hinreichend genau mißt, existiert derzeit nicht, wäre aber äußerst wünschenswert und hilfreich für die Erkrankten, weil durch die exakte Stabilisation des Glukosespiegels im genannten Bereich die erwähnten schwerwiegenden Folgeerscheinungen verhindert werden könnten.

Sämtliche Forschungen über Sensoren, die transkutan (durch die Haut) mittels optischer Methoden messen beruhen auf Absorptions- oder Streulicht-Photometrie oder -Spektrometrie, erstere insbesondere mittels Infrarotstrahlung. Sie sind derzeit weit entfernt von einer Anwendungsreife, da es beispielsweise nicht möglich ist, eine stabile Ei-

chung der Signale zu erreichen. Zur Entwicklung eines kontinuierlich die Glukosespiegel im Körper detektierenden Sensors erscheint deshalb eine Messung im Gewebe-Inneren unumgänglich.

Versuche, die o. a. biochemischen Methoden durch Immobilisierung der verwendeten Enzyme in einem implantierbaren Detektor zu benutzen, führten bislang nur zu Teilerfolgen. Die Enzyme verlieren im Kontakt mit Körperflüssigkeiten rasch ihre Funktionsfähigkeit, insbesondere verändert sich die Empfindlichkeit bezüglich der Glukose-Detektion der Sonden. Spätestens nach einigen Tagen muß der Sensor ausgetauscht werden. Deshalb kommen keine auf Dauer implantierbaren, sondern nur durch die Haut einsteckbare nadelförmige Sensoren in Betracht, mit allen Nachteilen einer langfristig offen gehaltenen Einstichstelle. Zu einer dauerhaften Implantation eignen sich deshalb nur solche Detektoren, die auf einer physikalischen Meßmethode beruhen, da nur diese für lange Zeit stabil sein können.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zu Grunde, ein geeignetes Verfahren zur Messung der Glukosekonzentration im Körper zu finden und einen Detektor für Glukose zur Implantation in menschliches oder tierisches Gewebe zu entwickeln. Dieser Detektor soll langfristig richtige Meßwerte liefern, dabei sollen Änderungen der aktuellen Glukosespiegel im Blut oder in den Körperflüssigkeiten ausreichend schnell wiedergegeben werden, d. h. möglichst etwa binnen 5 Minuten.

Erfindungsgemäß werden die angezeigten Probleme dergestalt gelöst, daß man mit Hilfe der Mikrodialyse kontinuierlich ein Dialysat der Gewebeflüssigkeit herstellt, einer Meßkammer zuführt und mittels polarimetrisch und/oder IR-spektrometrischer Methoden unter Anwendung der Mikrosystemtechnik (Mikro-Mechanik und Mikro-Opto-Elektronik) die Glukosekonzentration fortwährend polarimetrisch und/oder spektrometrisch bestimmt.

Ein eiweißfreies Dialysat der Gewebeflüssigkeit läßt sich mit Hilfe einer Mikrodialyse der Flüssigkeit durch geeignete Membranen im Gewebe erhalten. Die Mikrodialyse kann ausschließlich diffusiv, beispielsweise über Flachmembranen, direkt in den Meßraum oder räumlich getrennt, beispielsweise mit Hilfe von Kapillarmembranen, erfolgen. Das Dialysat wird im letzteren Fall durch eine Pumpe konvektiv in den Meßraum befördert. Die Dialyse-Membranen müssen eventuell, je nach Grundmaterial, zur Verbesserung der Gewebeverträglichkeit einer Oberflächenbehandlung unterzogen werden.

Eine geeignete physikalische Meßmethode, auf deren Basis ein implantierbarer Glukosesensor entwickelt werden kann, ist die Polarimetrie, die auf der Drehung der Schwingungsebene polarisierten Lichtes durch optisch aktive Stoffe, zu denen auch gelöste Glukose zählt, beruht. In den Körperflüssigkeiten dominiert diese die optische Drehung der Gewebeflüssigkeiten weitgehend. Es wurde gezeigt, daß in einem eiweißfreiem Dialysat (Trenngrenze 2000 Dalton) des Blutplasmas die optische Drehung zu über 95% von der Glukose bestimmt wird (Biomedizinische Technik 40 (1995): 114–120). Das Ausmaß der Drehung hängt dabei multiplikativ sowohl von der Konzentration des Stoffes, als auch von der Weglänge des Lichtes durch die Lösung ab. Infolgedessen läßt sich die Stoffkonzentration der Glukose spezifisch über den Drehwinkel bestimmen. Ist aber, wie im Falle der Körper-Glukose die Konzentration des zu messenden Stoffes gering, so müssen Maßnahmen zur Erhöhung der Empfindlichkeit ergriffen werden, wie sie beispielsweise in DE 197 27 679.2 und DE 27 24 543 C2 beschrieben sind. Bei einer optischen Weglänge von etwa 3 cm und einer Glukosekonzentration von 100 mg/dL muß hier ein Drehwinkel

von 1/100° auf rund 3% genau bestimmt werden. Daraus ist erkenntlich, daß ein entsprechender Sensor besondere Verstärker-Mechanismen besitzen muß.

Eine weitere physikalische Meßmethode ist die Photometrie mit Infrarot(IR)-Strahlung des nahen (NIR) bis mittleren (MIR) Wellenlängen-Bereiches, ebenfalls in einem geweblichen Dialysat. Um die Signalspezifität der Extinktionsmessung bezüglich der Glukose weiter zu verbessern, bietet sich eine spektrale Messung an (Spektrometrie), d.h. eine gleichzeitige Messung der Extinktion bei mehreren Wellenlängen. Ein Problem dieser spektrometrischen Erfassung der Glukosekonzentration in einem Gewebedialysat ist die geringe Signalgröße bei normalen Werten: Es ist für die normale Glukosekonzentration mit einer ungefähren Extinktionsänderung von nur 0,1% zu rechnen. Dies erfordert eine besonders große und rauscharme elektronische Verstärkung.

Eine kombinierte Verwendung von Polarimetrie und IR-Spektrometrie führt zu einer weiteren Erhöhung der Signalspezifität, denn es mag Querempfindlichkeiten für gewisse körpereigene Stoffe geben, insbesondere im Falle pathologischer veränderter metabolischer Zustände.

Auf diese Weise läßt sich eine quasi-kontinuierliche Messung der Glukosekonzentration mit Hilfe einer implantierbaren Vorrichtung im Mikromaßstab, deren Ergebnisse telemetrisch außerhalb des Körpers erfaßt werden können, erreichen.

Die Erfindung und insbesondere die besonderen Gestaltungen der Meßvorrichtungen werden anhand der beigefügten Zeichnungen näher erläutert. Dabei ist:

Abb. 1 das Schema des Aufbaus sowie der Anordnung der Bauteile einer erfindungsgemäßen Vorrichtung mit Diffusion der Glukose direkt in einen Meßraum, unter Retention der in den Lymphen enthaltenen Proteine und anderer hochmolekularer Stoffe,

Abb. 2 das Schema des Aufbaus sowie der Anordnung der Bauteile einer erfindungsgemäßen Vorrichtung mit räumlich von der Meßstelle getrennter Mikrodialyse der Glukose in das Meßgut,

Abb. 3a und 3b das Schema des Aufbaus sowie der Anordnung der Bauteile einer anspruchsgemäßen Vorrichtung mit einer Weiterverarbeitung des modulierten Meßsignals in einer Brückenschaltung und anschließender "Lock-In"-Verstärkertechnik,

Abb. 4a und 4b das Schema des Aufbaus sowie der Anordnung der Bauteile einer anspruchsgemäßen Vorrichtung mit einer elektronischen Differenzbildung der Signale und anschließender "Lock-In"-Verstärkertechnik sowie einer rückgekoppelten Intensitätsregelung,

Abb. 5 das Schema des Aufbaus sowie der Anordnung der Bauteile einer anspruchsgemäßen Vorrichtung mit einer "Lock-In"-Verstärkertechnik und anschließender elektronischen Verhältnisbildung der Signale.

Abb. 6 das Schema des Aufbaus sowie der Anordnung der Bauteile einer anspruchsgemäßen Vorrichtung mit einer Signalkompensation und anschließender "Lock-In"-Verstärkertechnik und einer elektronischen Verhältnisbildung der Signale.

Abb. 7 das Schema des Aufbaus sowie der Anordnung der Bauteile einer anspruchsgemäßen Vorrichtung mit einer Signalkorrektur und anschließender elektronischen Verhältnisbildung der Signale, gefolgt von einer "Lock-In"-Verstärkertechnik,

Abb. 8 zeigt die Einstellzeit der Glukosekonzentration im Küvetten-Innenen (Glukosekonzentration im Meßgut als Funktion der Zeit), vermessen mit der im Beispiel 1 beschriebenen Vorrichtung.

Abb. 9 zeigt die Meßwerte des verstärkten Detektorsignals über der Glukosekonzentration, vermessen mit der im

Beispiel 2 beschriebenen Vorrichtung.

Aufbau des Sensors

Zentrales Bauteil des in Abb. 1 dargestellten Sensors ist die Meßkammer (MK). Ihre innere Länge (L) beträgt in einer bevorzugten und für die Implantation geeigneten Ausführungsform nicht mehr als 50 mm, die Breite (B) nicht mehr als 20 mm und die Höhe (H) bis 6 mm. Das von der Lichtquelle (QP) ausgehende Polarisationslicht durchläuft mehrfach in Parallelstrahlen die Länge (L) der Meßkammer (MK) und trifft dann auf den Detektor der Polarimetrie (DP). Die von der Strahlungsquelle (QS) ausgehende IR-Strahlung durchquert nur einfach die Höhe (H) der Meßkammer (MK) und trifft dann auf den Detektor der IR-Spektrometrie (DS). Die Wände der Meßkammer (MK) werden bevorzugt auf zwei einander gegenüberliegenden Seiten durch die Mikrodialysemembrane (MM) gebildet, durch die der Analyt Glukose in das Meßgut diffundiert.

Die Mikrodialyse kann auch, wie Abb. 2 zeigt, räumlich getrennt von der Meßkammer (MK) erfolgen, beispielsweise mit Hilfe einer Kapillarmembran. Dann zirkuliert das Meßgut, getrieben durch eine Mikropumpe (P), in einem geschlossenen Kreissystem durch die Meßkammer (MK). Bei dieser Gestaltung ist es auch möglich, diesen Kreislauf zeitweilig zu stoppen und beispielsweise die eigentliche Glukosemessung während der Stillstandszeiten durchzuführen.

Polarimetrische Detektion

Das erfindungsgemäß einzusetzende polarimetrische Detektorsystem sowie dessen Meßsignalverarbeitung entsprechen einer der in DE 197 27 679.2 und DE 27 24 543 C2 ausführlich beschriebenen Möglichkeiten der Ausgestaltung.

Spektrometrische Detektion

Die möglichen Ausprägungen der Glukosekonzentrationen in den Gewebsflüssigkeiten bedingen in der IR-Spektrometrie sehr kleine Änderungen (im Promille-Bereich) eines insgesamt großen Grundsignals. Eine empfindliche und genaue Erfassung der Meßwerte erfordert deshalb eine effizient Störsignale (Signalrauschen) unterdrückende Signalverstärkung. Dies ist insbesondere mittels der allgemein bekannten "Lock-In"-Technik möglich. Diese Signalverstärkung erfordert bestimmte Randbedingungen. Mögliche funktionierende Ausgestaltungen des Zusammenwirkens optischer und elektronischer Baugruppen sind nachfolgend zusammengestellt und in den Abb. 3 bis 7 schematisch veranschaulicht.

Die erste Detektor-Vorrichtung (Abb. 3a) besteht aus einer Strahlungsquelle (SQ), deren Strahlung (vorzugsweise ist die Strahlung aus dem nahen (NIR)- bis mittleren (MIR)-Bereich zu wählen) mit Hilfe eines Strahlteilers (ST), mit einem festen Verhältnis der beiden Strahlungsintensitäten in zwei Strahlen (MS: Meßstrahl und RS: Referenzstrahl) zerlegt wird. Der Meßstrahl durchdringt das Meßgut in der Meßkammer (MK), hierbei verändert sich seine Intensität von I_M' auf I_M . Die Intensität I_R des Referenzstrahls wird mit Hilfe eines Neutralfilters (NF) auf den Wert I_R eingestellt, so daß die Bedingung $I_{M,0} = I_R$ erfüllt wird, dabei ist $I_{M,0}$ die Intensität des Meßstrahles bei einer Glukosekonzentration von 0 mg/dL. Die beiden Teilstrahlen werden durch entsprechende Detektoren (DM und DR), beispielsweise PbS-Fotowiderstände, welche beide Bestandteil einer WHEATSTONEschen Meßbrücke sind, erfaßt. Das dabei entstehende Brückensignal (U_B) wird durch einen "Lock-

In"-Verstärker (LV) erfaßt. Ein Modulator (MO) erzeugt dessen Referenzsignal (RZ) und moduliert die Strahlungsquelle und somit die Quellenintensität (IQ). Das Ausgangssignal des "Lock-In"-Verstärkers wird in einer nachfolgenden elektronischen Meßwertverarbeitung (MV) weiterverarbeitet.

Anstelle der modulierten Strahlungsquelle kann auch eine nicht-modulierte Quelle verwendet werden. Die Modulation des Brückensignals (bei einer Änderung des Fotowiderstandes durch Änderung der Intensität des Meßstrahls durch Glukose) erfolgt gemäß Abb. 3b durch zwei periodisch gegensinnig in Phase oszillierende Brückenversorgungs-Spannungen. Die Werte oszillieren dabei zwischen konstanten Maximal- (U_{+} für den positiven und U_{-} für den negativen Pol) und Minimalwerten (entsprechend U_{0+} und U_{0-}). Die Verwendung einer Brückenschaltung ermöglicht die Elimination des großen Grundsignals sowie der Intensitätsschwankungen der von der Strahlungsquelle emittierten Strahlung, denn die verhältnismäßig mit-schwankenden inneren Widerstände der Detektoren ergeben in der Brücke eine schwankungsfreie Teilung der Versorgungsspannungen. Dies ermöglicht eine empfindliche und stabile Bestimmung der Meßgröße. Durch nachfolgende Verwendung der Technik der Meßsignalverstärkung durch Modulation und Demodulation ("Lock-In"-Technik) kann eine weitere Steigerung der Meßempfindlichkeit erreicht werden.

Weitere mögliche Ausgestaltungen der anspruchsgemäßen Detektor-Vorrichtung sind in den Abb. 4a und 4b schematisch dargestellt. Wie die Vorrichtungen in Abb. 3a und 3b bestehen diese aus einer Strahlungsquelle (SQ), Strahlteiler (ST), Meßkammer (MK), Neutralfilter (NF), Modulator (MO), Meßwertverarbeitung (MV) und entsprechende Detektoren (DM und DR; z. B. InGaAs-Fotodioden). Die dabei entstehenden Fotoströme (J_M und J_R) der Detektoren werden durch anschließende Strom-Spannungs-Wandler (WM und WR) in Spannungen (U_M und U_R) transformiert und die Differenz dieser beiden Spannungen gebildet (Differenzbildner: DI). Die Differenzspannung wird auf den Eingang eines "Lock-In"-Verstärkers (LV) gegeben, dessen Referenzsignal (RZ) von dem Modulator, der die Strahlungsquelle synchron moduliert, erzeugt wird. Zusätzlich kann gemäß Abb. 4b von der aus der Quelle austretenden Quellenstrahlung (QS) durch einen weiteren Strahlteiler (ST) ein Teilstrahl (TS) abgetrennt werden. Eine Rückkoppeleinheit (RE) erfaßt dessen Intensität und stabilisiert durch eine Rückkopplung (RK) die Quellenintensität.

Die elektronische Bildung der Differenz der Detektorsignale liefert ein Signal, das zum weiteren Einsatz der Technik der Meßsignalverstärkung durch Modulation und Demodulation ("Lock-In"-Technik) geeignet ist. Das Meßergebnis der Vorrichtung ist unabhängig von der Gesamtintensität der emittierten Strahlung der Strahlungsquelle und unterdrückt das große Grundsignal. Beim Einsatz von Strahlungsquellen, die nicht hinreichend stabil emittieren, wird die in Abb. 4b zusätzlich eingefügte Stabilisierung der Emissionsintensität notwendig.

Eine weitere mögliche Ausgestaltung der Detektions-Vorrichtung ist in der Abb. 5 schematisch dargestellt. Sie besteht, wie die Vorrichtungen in Abb. 4a und 4b, aus einer Strahlungsquelle (SQ), Strahlteiler (ST), Meßkammer (MK), Neutralfilter (NF), Modulator (MO), Meßwertverarbeitung (MV) und entsprechenden Detektoren (DM und DR; z. B. InGaAs-Fotodioden). Die Fotoströme (J_M und J_R) der Detektoren werden durch jeweils anschließende "Lock-In"-Verstärker (LVM und LVR) erfaßt und das Verhältnis der von ihnen gebildeten beiden Ausgangsspannungen (U_M und U_R) gebildet (Quotientenbildner: QB). Das von dem Modulator erzeugte Referenzsignal (RZ), moduliert die

Strahlungsquelle und die beiden "Lock-In"-Verstärker synchron. Durch den Einsatz der Technik der Meßsignalverstärkung durch Modulation und Demodulation ("Lock-In"-Technik) sowohl im Meßzweig als auch im Referenzzweig, können kleinste Änderungen vom Meßsignal und Referenzsignal erfaßt werden. Die anschließende elektronische Bildung des Verhältnisses der verstärkten Detektorsignale liefert ein Signal, das für die Elimination der Intensitätsschwankungen der von der Strahlungsquelle emittierten Strahlung sorgt.

Eine weitere mögliche Ausgestaltung der Detektions-Vorrichtung ist in der Abb. 6 schematisch dargestellt. Sie besteht, wie die Vorrichtung in Abb. 5, aus einer Strahlungsquelle (SQ), Strahlteiler (ST), Meßkammer (MK), Neutralfilter (NF), Meßwertverarbeitung (MV), Modulator (MO), Referenzsignal (RZ) und entsprechende Detektoren (DM und DR; z. B. InGaAs-Fotodioden). Der Modulator schaltet die Strahlungsquelle alternierend an und aus. Die von den Detektoren erzeugten Fotoströme ($J_{M,1}$ und $J_{M,2}$ sowie $J_{R,1}$ und $J_{R,2}$ – dabei bedeuten die Indices 1 und 2 die beiden zeitlich alternierenden Zustände der vom Modulator erzeugten Strahlung – und es gilt: $J_{M,2} = J_{R,2} = 0$) werden durch einen jeweils anschließenden Strom-Spannungs-Wandler (WM und WR) in Spannungen ($U_{M,1}$ und $U_{M,2}$ sowie $U_{R,1}$ und $U_{R,2}$ mit $U_{M,2} = U_{R,2} = 0$) transformiert und durch nachfolgende Spannungskompensationen (KM und KR) um die Spannungswerte bei einer Glukosekonzentration von 0 mg/dL ($U_{M,1}^0$ und $U_{R,1}^0$) kompensiert. Diese kompensierten Spannungen ($U_{M,1} - U_{M,1}^0$ und $U_{R,1} - U_{R,1}^0$) werden jeweils auf den Eingang eines "Lock-In"-Verstärkers (LVM und LVR) gegeben und von den entsprechenden Ausgangssignalen das Verhältnis gebildet (Quotientenbildner: QB), danach schließt sich eine Meßwertverarbeitung (MV) an. Durch die Strom-Spannungs-Wandlung (Verstärkung) werden die kleinen Signaländerungen vorverstärkt. Vermöge der anschließenden Spannungskompensation liegen die Signale (Meßsignal, Referenzsignal) in einer Größenordnung, in der sie zum weiteren Einsatz der Technik der Meßsignalverstärkung durch Modulation und Demodulation ("Lock-In"-Technik) geeignet sind, da das große Grundsignal unterdrückt wird. Die anschließende elektronische Verhältnisbildung der "doppelt" verstärkten Detektorsignale liefert ein Signal, das für die Eliminierung der Intensitätsschwankungen der von der Strahlungsquelle emittierten Strahlung sorgt.

Eine weitere mögliche Ausgestaltung der Detektions-Vorrichtung ist in der Abb. 7 schematisch dargestellt. Sie besteht, wie die Vorrichtung in Abb. 6, aus einer Strahlungsquelle (SQ), Strahlteiler (ST), Meßkammer (MK), Neutralfilter (NF), Meßwertverarbeitung (MV), Detektoren (DM und DR; z. B. InGaAs-Fotodioden), Referenzsignal (RZ) und einem Modulator (MO), dessen Ausgangsspannung periodisch zwischen zwei Werten (U_1 und U_2 ; mit $U_2 < U_1$) alterniert. Die währenddessen von den Detektoren erzeugten Fotoströme ($J_{M,1}$ und $J_{M,2}$ sowie $J_{R,1}$ und $J_{R,2}$) werden durch einen jeweils anschließenden Strom-Spannungs-Wandler (WM und WR) in Spannungen ($U_{M,1}$ und $U_{M,2}$ sowie $U_{R,1}$ und $U_{R,2}$) transformiert. Nachfolgend wird jeweils zur kleineren Spannung ($U_{M,2}$ und $U_{R,2}$) eine konstante Spannung ($U_{M,A}$ und $U_{R,A}$) addiert (Spannungsadditionen AM und AR), die der Differenz zwischen $U_{M,1}$ und $U_{M,2}$ ($U_{M,A} = U_{M,1} - U_{M,2}$) sowie $U_{R,1}$ und $U_{R,2}$ ($U_{R,A} = U_{R,1} - U_{R,2}$) bei einer Glukosekonzentration von 0 mg/dL entspricht.

Diese korrigierten fest eingestellten Spannungen ($U_{M,2} + U_{M,A}$ sowie $U_{R,2} + U_{R,A}$) sowie $U_{M,1}$ und $U_{R,1}$ werden auf den Eingang eines Quotientenbildners (QB) gegeben, dergestalt, daß – periodisch alternierend – das Verhältnis der jeweiligen Signale der Meß- und Referenzstrecke gebildet

wird. Das Ausgangssignal des Quotienbildners wird direkt von einem "Lock-In"-Verstärker (LV) erfaßt. Das Ausgangssignal des "Lock-In"-Verstärkers wird anschließend in der nachfolgenden elektronischen Meßwertverarbeitung weiterverarbeitet. Die elektronische Spannungsaddition liefert Signale, die zum weiteren Einsatz der Technik der Meßsignalverstärkung durch Modulation und Demodulation ("Lock-In"-Technik), trotz anschließender Verhältnisbildung, geeignet sind. Durch die elektronische Bildung des Verhältnisses der verstärkten und korrigierten Detektorsignale wird ein Signal erzeugt, das für die Elimination der Intensitätsschwankungen der von der Strahlungsquelle emittierten Strahlung sorgt.

Die vorstehend beschriebenen polarimetrischen und spektroskopischen Meßverfahren können in dem erfindungsgemäßen Verfahren und dem beschriebenen Mikrosensor getrennt eingesetzt werden. Bevorzugt wird aus Gründen der Meßgenauigkeit die Kombination beider Verfahren.

Die auf polarimetrischem und spektroskopischem Wege erhaltenen Meßwerte können von der implantierten Gesamtvorrichtung auf telemetrischem Wege in bekannter Weise einem Empfänger außerhalb des Körpers übermittelt und dort abgelesen oder in geeigneter Weise weiterverarbeitet werden.

Die erfindungsgemäßen Vorrichtungen liefern ausgezeichnete Ergebnisse, die die eingangs gestellten Forderungen an Genauigkeit der Meßwertbestimmung und Einstellzeit vollständig erfüllen.

Meß-Beispiel 1

Eine Einstellzeit der Glukosekonzentration im Meßgut

Die verwendete Vorrichtung entsprach dem in Abb. 2 gezeigten Schema, jedoch ohne polarimetrische bzw. spektrometrische Detektion der Glukose im Meßgut. Die Meßkammer (MK) war eine Durchflußküvette (Spezialanfertigung einer Durchflußküvette, HELLMA, Müllheim) mit zwei Anschlüssen zum Füllen und Entleeren. An diese Küvette wurde der Ausgang einer Miniaturpumpe ("Piezoelektrische Mikropumpe", FRAUNHOFER INSTITUT, München) angeschlossen. Am Eingang dieser Pumpe befand sich das eine Ende einer Mikrodialysemembran-Kapillare (MM, "BM-50", BERGHOF, Eningen) mit einer Trenngrenze von 5000 Dalton. Das andere Ende wurde, nachdem Küvette, Dialysekapillare und Mikropumpe mit destilliertem Wasser gefüllt waren, mit dem zweiten Anschluß der Küvette verbunden, so daß ein geschlossener Kreislauf entstand. Diese Anordnung wurde in ein Aquarium gelegt. Dessen Inhalt bestand aus einer wäßrigen Glukoselösung der Konzentration 400 mg/dL und wurde mit einem Magnetrührer ("RCH", IKA, Staufen) langsam gerührt. (Das innere Hohlraumvolumen der Vorrichtung war gegenüber dem Volumen der Glukoselösung vernachlässigbar.) Die anschließende Detektion der Glukosekonzentration erfolgte durch ein kommerziell erhältliches Blutzuckermeßgerät (Teststreifen-Photometer "Accutrend Sensor", BOEHRINGER MANNHEIM, Mannheim). Die Meßwerte dieses Gerätes wurden zuvor mit wäßrigen Glukoselösungen kalibriert. Abb. 8 zeigt den Zeitverlauf der Glukosekonzentration im Küvetteninneren der verwendeten Vorrichtung.

Meß-Beispiel 2

Meßwerte der Glukosekonzentration mit einem IR-Spektrometrie-Detektor

Die verwendete Vorrichtung entsprach den in den Abb. 2 und 3 gezeigten Schemata. Die Strahlungsquelle (SQ) war eine Laserdiode ("RLT 1550-5 G", PROFILE, Karlsfeld bei München) mit einer Wellenlänge von 1579 nm und einer Strahlungsleistung von ca. 5 mW. Der dahinter angeordnete Strahlteiler (ST, "Beamsplitter Cube", COHERENT, Dieburg) besaß ein Strahlteilverhältnis T (Transmission; hier für den Referenzstrahl) : R (Reflexion; hier für den Meßstrahl) von 30 : 60. Die im Meßstrahl befindliche Meßkammer (MK, Spezialanfertigung einer Durchflußküvette, HELLMA, Müllheim) wurde mit einer Miniaturpumpe ("Piezoelektrische Mikropumpe", FRAUNHOFER INSTITUT, München) mit dem jeweiligen Meßgut aufgefüllt und gespült. Als Detektoren (DM und DR) dienten zwei Fotowiderstände ("PbS", CAL-SENSORS über LASER COMPONENTS, München), die direkt in einer WHEATSTONEschen Meßbrücke eingebaut waren. Diese Meßbrücke wurde mit einer bipolaren Gleichspannung von ± 15 V versorgt. Die Frequenz der Strahlungsmodulation und des Referenzsignals (RZ), erzeugt von einem Funktionsgenerator (MO; "HM 8131-2", HAMEG, Frankfurt), betrug 1 kHz. Die so erzeugte modulierte Brückenspannung (U_B) wurde durch einen nachgeschalteten "Lock-In"-Verstärker (LV: "LIA-MV-150", FEMTO, Berlin) verstärkt. Die Signalerfassung (MV) des Ausgangssignals (AZ) erfolgte durch ein digitales Speicheroszilloskop ("9304A", LECROY, Heidelberg). Abb. 9 zeigt mit der genannten Vorrichtung bestimmte Werte des Meßsignals über der Glukosekonzentration.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Messung der Glukosekonzentration in Gewebeflüssigkeiten, dadurch gekennzeichnet, daß der Meßkammer (MK) durch Dialyse von Eiweiß befreites Meßgut zugeführt und die Glukosekonzentration dort mit polarimetrischen und/oder IR-spektrometrischen Methoden gemessen wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sich der Sensor mit der Meßkammer im Gewebe befindet.
3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Messung kontinuierlich oder quasi-kontinuierlich erfolgt.
4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Messung diskontinuierlich erfolgt.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß zur Dialyse ultrafiltrierende Membranen mit einer Trenngrenze unter 15000 Dalton, vorzugsweise von 2000 Dalton, verwendet werden.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Dialysat direkt in die Meßkammer diffundiert.
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Dialysat in einen räumlich von der Meßkammer (MK) getrennten Raum diffundiert und von dort im geschlossenen Kreislauf durch die Meßkammer (MK) gefördert wird.
8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß das Meßgut diskontinuierlich durchgeleitet wird und die Messung in Zeitphasen ohne Zirkulation des Meßgutes erfolgt.
9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, da-

durch gekennzeichnet, daß zur IR-Spektrometrie ein oder mehrere Meßsysteme unterschiedlicher Wellenlängen verwendet werden.

10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß zur IR-Spektrometrie besondere Anordnungen der Systemkomponenten zur das Signalauschen effektiv unterdrückenden Meßsignalverstärkung verwendet werden.

11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß zur IR-Spektrometrie monochromatische Strahlung des nahen und mittleren IR-Bereichs verwendet wird.

12. Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens nach einem der Ansprüche 1 bis 11, bestehend aus einer Meßkammer (MK), einem eine Lichtquelle (QP) und einen Detektor (DP) sowie Umlenkvorrichtungen für den Meßstrahl umfassenden polarimetrischen Detektionssystem, einem eine Lichtquelle (QS) und einen Detektor (DS) umfassenden spektrometrischen Detektionssystem sowie Vorrichtungen zur Verstärkung dieser Meßsignale.

13. Vorrichtung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Meßkammer (MK) an mindestens zwei gegenüberliegenden Seiten ultrafiltrierende Dialysemembranen (MM) aufweist.

14. Vorrichtung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Meßkammer (MK) in einem geschlossenen Kreislauf mit einem Raum mit ultrafiltrierenden Dialysemembranen (MM) verbunden und im Kreislauf eine Mikropumpe (P) angeordnet ist.

15. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 12 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Dialysemembrane nominale Molekulargewichts-Trenngrenzen kleiner als 15000 Dalton, vorzugsweise 2000 Dalton, besitzen.

16. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 12 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß die Dialysemembrane aus oberflächen-verändertem Polysulfon, Zelluloseazetat oder modifizierter Zellulose bestehen.

17. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 12 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberflächen der Dialysemembranen chemisch verändert sind.

18. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 12 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß das Meßsystem zur IR-Spektrometrie aus Strahlungsquelle (SQ), Strahlenteiler (ST) und je einem Detektor für Meßstrahl (DM) und Referenzstrahl (DR) sowie vorgeschalteten Neutralfiltern (NF) bestehen.

19. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 12 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß die Strahlungsquelle (SQ) eine solche mit Strahlung des nahen und mittleren IR-Bereichs ist.

20. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 12 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß die Detektoren (DM, DR) Fotowiderstände sind, diese Bestandteil einer WHEATSTONEschen Meßbrücke sind und das Brückensignal durch "Lock-In"-Technik verstärkt wird.

21. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 12 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß die Detektoren (DM, DR) Fotodioden sind, deren Stromsignale durch Strom-Spannungs-Wandler gewandelt und vorverstärkt werden und die Differenz der vorverstärkten Spannungssignale - als Maß der Glukosekonzentration - durch "Lock-In"-Technik verstärkt wird.

22. Vorrichtung nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß die Quellenintensität durch eine Rückkoppeleinheit, bestehend aus einem optischen Strahlteiler und Elektronik, stabilisiert wird.

23. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 12 bis 19,

dadurch gekennzeichnet, daß die Detektoren (DM, DR) Fotodioden sind, deren Fotoströme jeweils durch "Lock-In"-Technik verstärkt werden und anschließend elektronisch das Verhältnis dieser Ströme gebildet wird.

24. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 12 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß die Detektoren (DM, DR) Fotodioden sind, deren Stromsignale durch Strom-Spannungs-Wandler gewandelt und vorverstärkt werden, die vorverstärkten Spannungssignale der Meß- und Referenzstrecke teilweise kompensiert und durch "Lock-In"-Technik verstärkt werden und anschließend elektronisch das Verhältnis der Signale gebildet wird.

25. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 12 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß Modulation der Quellenintensität in einem periodischem Wechsel von zwei Zuständen besteht, die Detektoren (DM, DR) Fotodioden sind, deren Stromsignale durch Strom-Spannungs-Wandler gewandelt und vorverstärkt werden, zu den kleineren der alternierenden Detektorsignale jeweils die Differenz der alternierenden Spannungen der Detektorsignale glukosefreier Lösung addiert werden, elektronisch das Verhältnis der beiden korrigierten Signale gebildet und anschließend durch "Lock-In"-Technik das Quotientensignal verstärkt wird.

26. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 12 bis 25, dadurch gekennzeichnet, daß die Meßkammer (MK) Abmessungen von nicht mehr als $50 \times 20 \times 6$ mm (Länge \times Breite \times Höhe) aufweist.

27. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 12 bis 26, dadurch gekennzeichnet, daß sie Vorrichtungen zur telemetrischen Übertragung der Meßdaten aufweist.

28. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 12 bis 27, dadurch gekennzeichnet, daß alle Bauteile in einem zur Implantation im menschlichen Körper geeigneten Material eingekapselt sind.

Hierzu 11 Seite(n) Zeichnungen

- Leerseite -

Abb.1

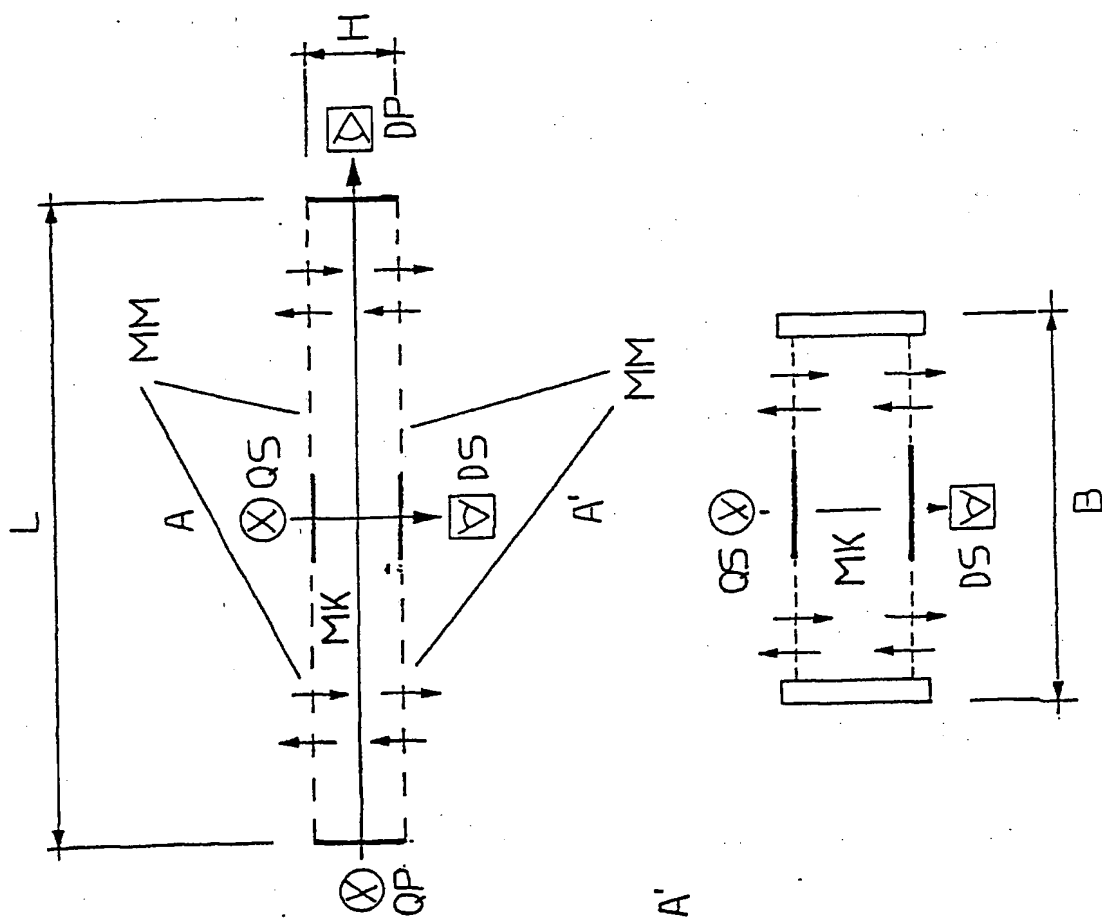


Abb.1a
Schnitt: A-A'

ABB.2

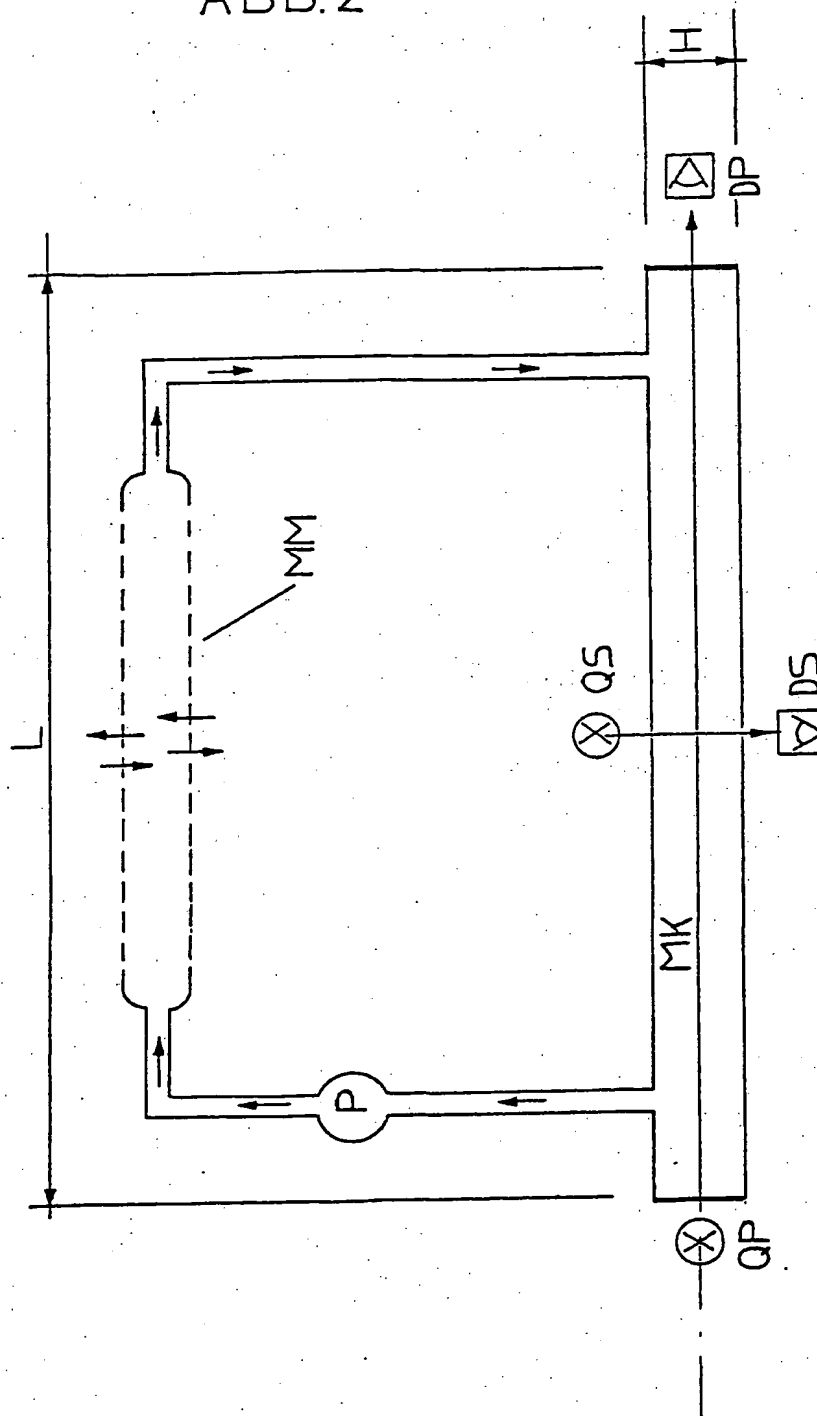


Abb.3a

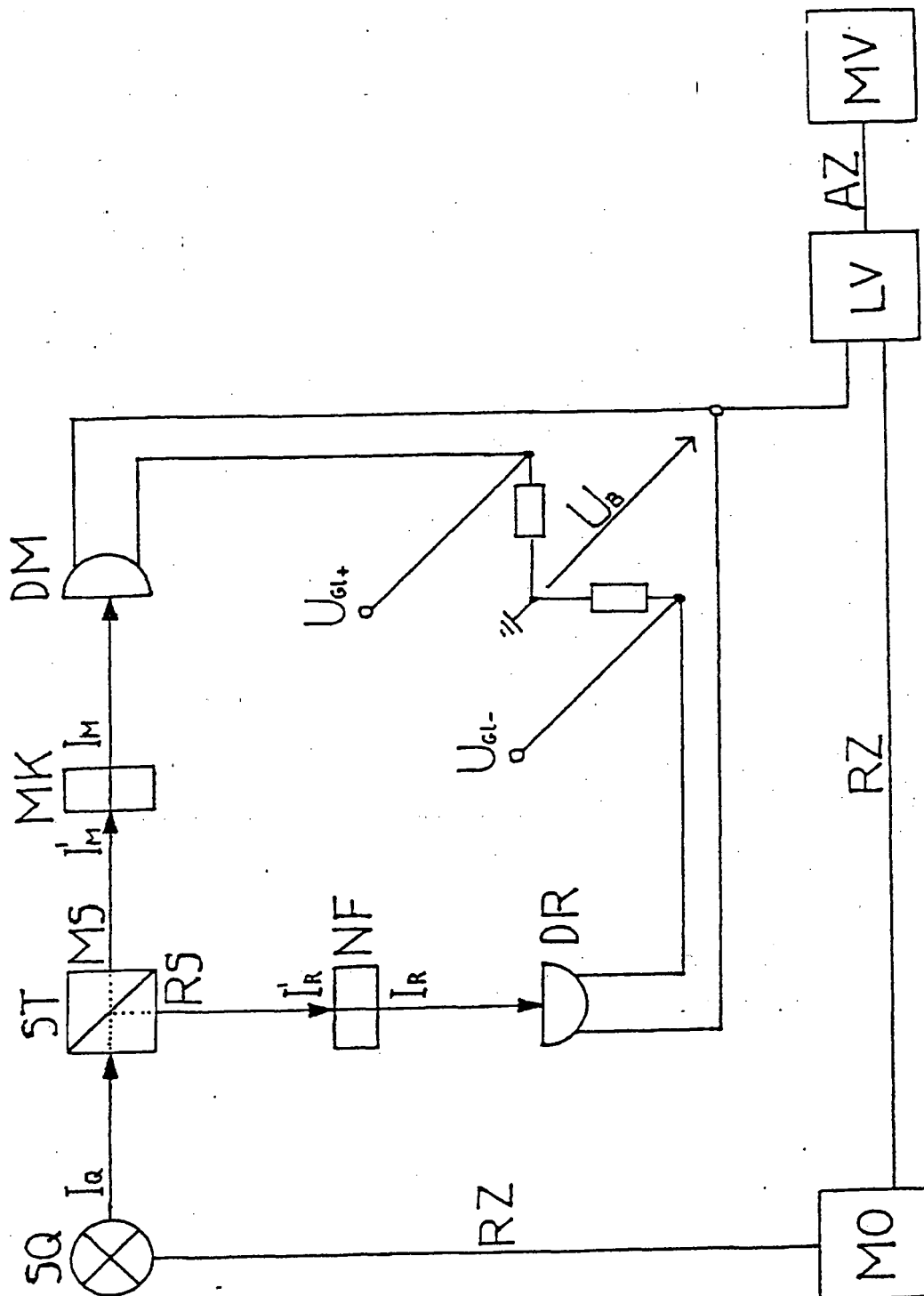


ABB.3b

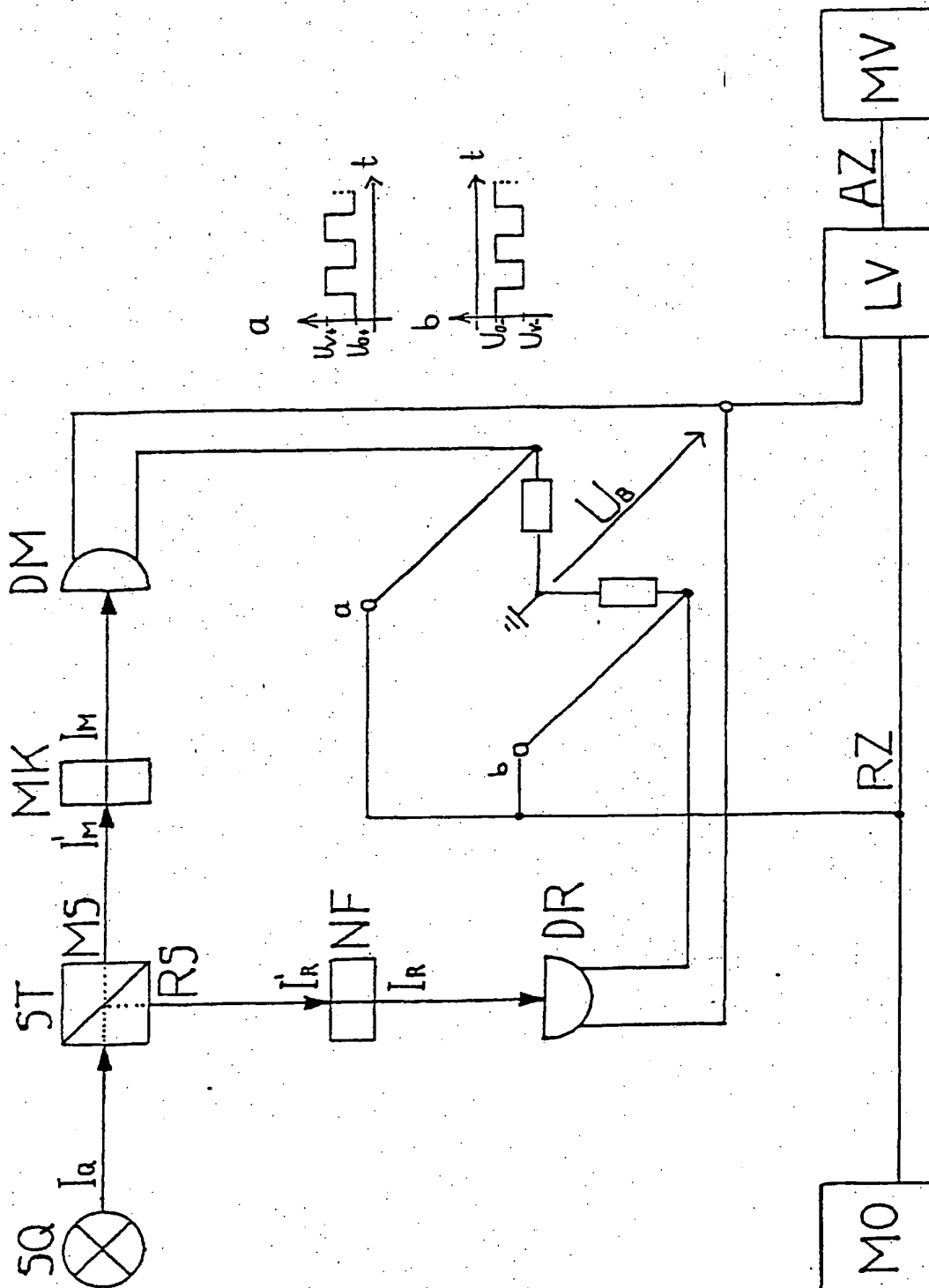


Abb. 5

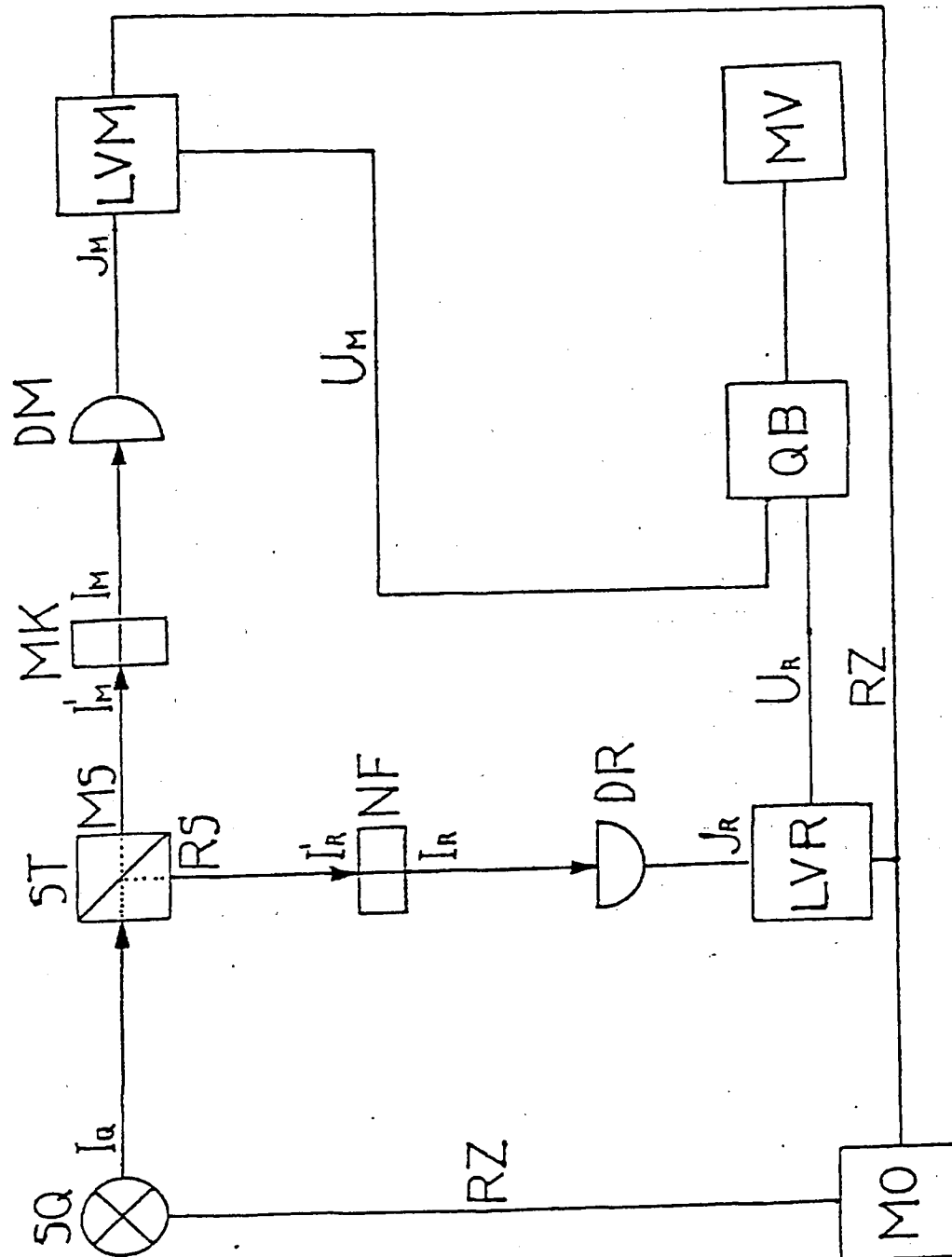


ABB.6

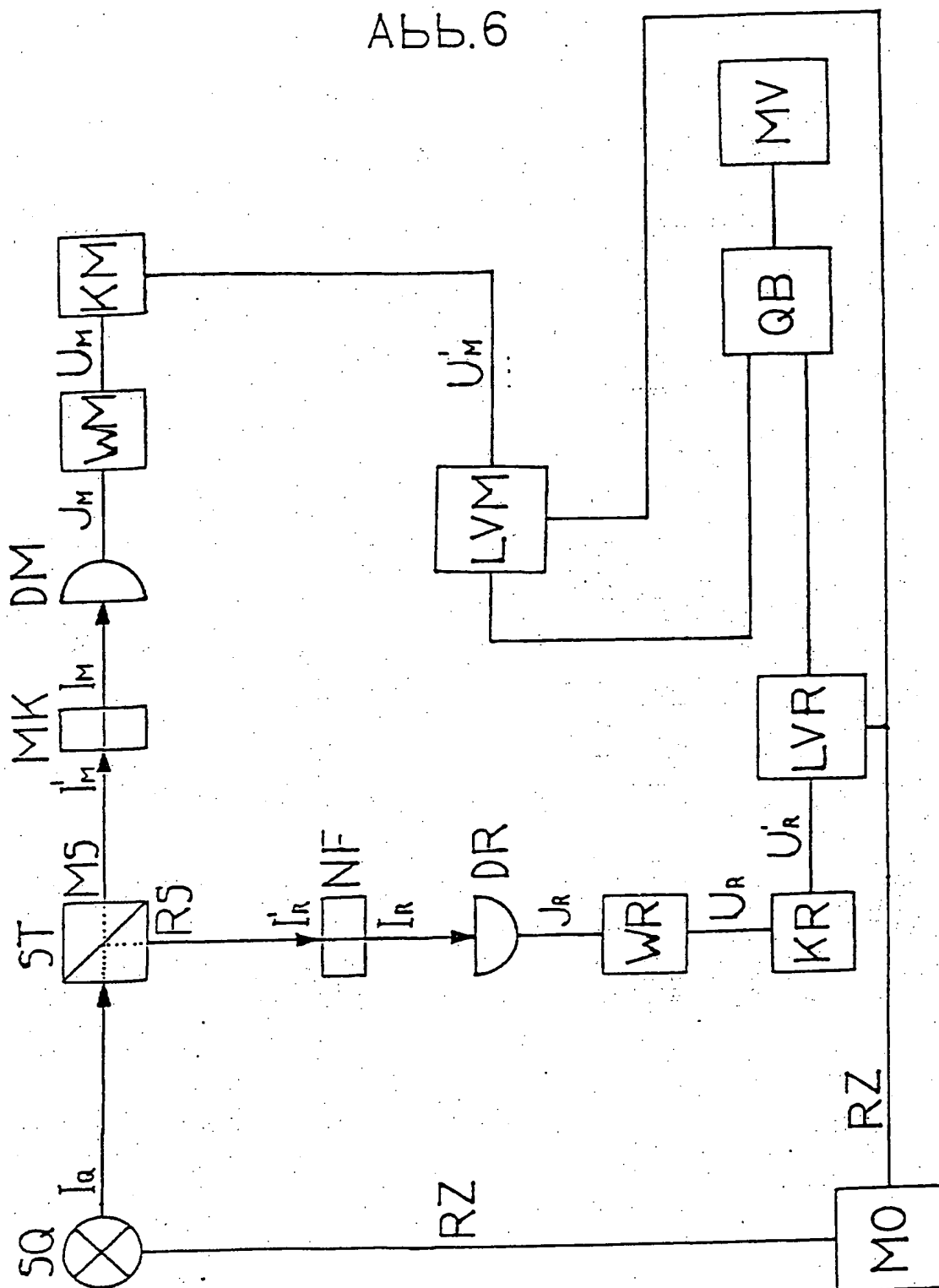


Abb. 8

Einstellzeit der Glukosekonzentration im Sensor-Inneren (Glukosekonzentration im Meßgut als Funktion der Zeit)

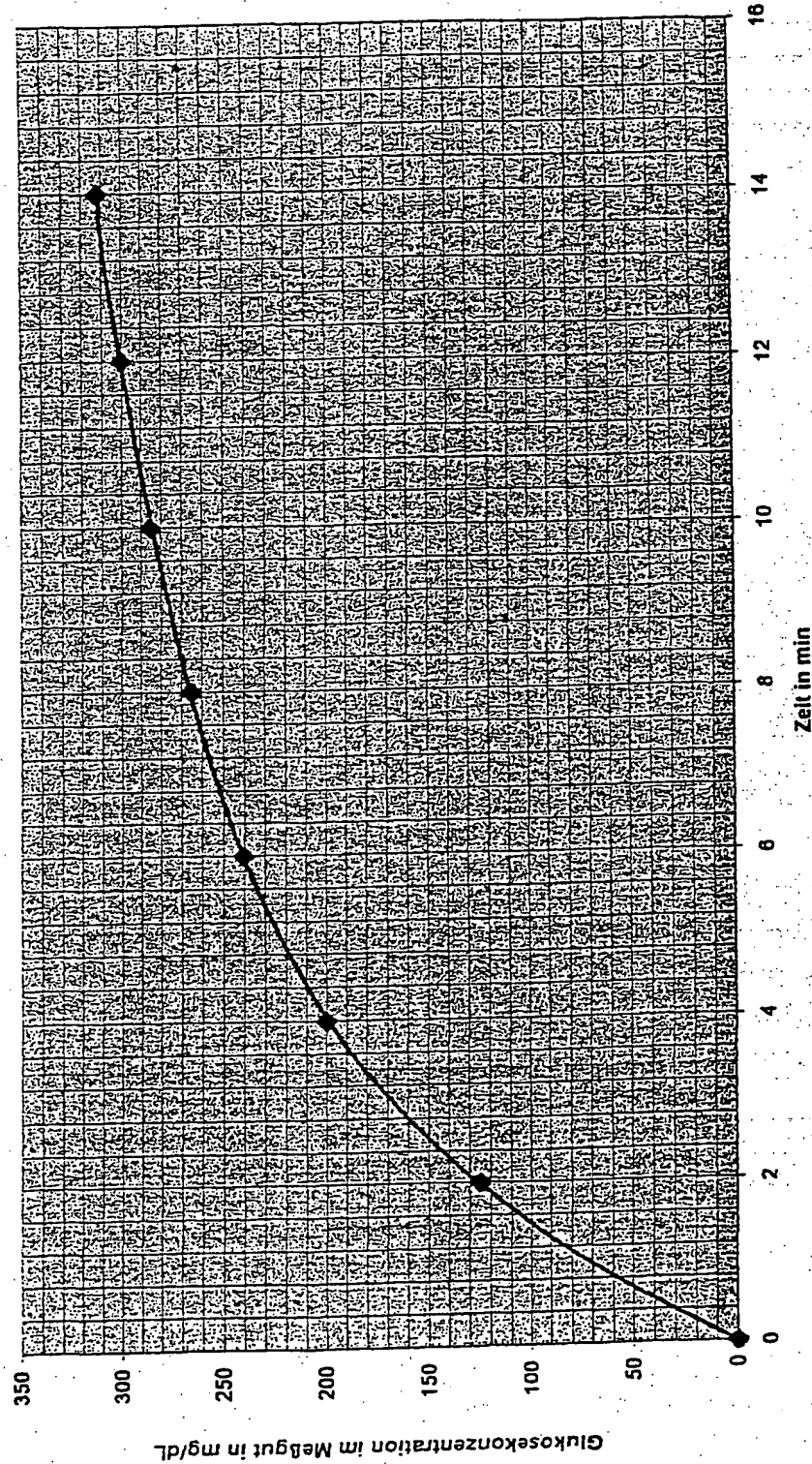


Abb. 9

Meßwert des verstärkten Detektorsignals über der Glukosekonzentration im Meßgut

